

(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 025 901 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
09.08.2000 Bulletin 2000/32

(51) Int Cl.7: B01J 13/04, A61K 7/00,
A61K 9/51

(21) Numéro de dépôt: 99403271.2

(22) Date de dépôt: 23.12.1999

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 29.12.1998 FR 9816553

(71) Demandeur: L'OREAL
75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• Richart, Pascal
75013 Paris (FR)
• Simonnet, Jean-Thierry
75011 Paris (FR)

(74) Mandataire: Casalonga, Axel
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Morassistrasse 8
80469 München (DE)

(54) **Nanocapsules à base de polymères anioniques hydrodispersibles, leur procédé de préparation et compositions cosmétiques ou dermatologiques les contenant**

(57) La présente invention concerne des nanocapsules constituées

- d'un cœur lipidique formant ou contenant un principe actif lipophile et
- d'une enveloppe polymérique continue insoluble dans l'eau,

ladite enveloppe polymérique comprenant au

moins un polymère anionique hydrodispersible synthétique choisi parmi les polyesters, poly(ester amides), polyuréthanes et copolymères vinyliques, portant tous des fonctions acide carboxylique et/ou sulfonique, et/ou un polymère anionique hydrodispersible naturel choisi parmi la résine shellac, la gomme de sandaraque et les dammars, un nouveau procédé de préparation de telles nanocapsules et des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques les contenant.

EP 1 025 901 A1

Description

[0001] La présente invention concerne des nanocapsules ayant une enveloppe constituée d'au moins un polymère anionique hydrodispersible, leur procédé de préparation ainsi que des compositions cosmétiques ou dermatologiques les contenant.

[0002] L'encapsulation ou l'absorption de principes actifs liphophiles dans des particules de dimensions submicroniques est connue depuis plusieurs années et est largement utilisée en particulier dans les domaines cosmétologique et dermatologique. En effet, ces particules appelées nanoparticules sont capables de traverser les couches superficielles du *stratum corneum* et de pénétrer dans les couches supérieures de l'épiderme vivant pour y libérer le principe actif. Cette pénétration dans des couches plus profondes élargit l'espace d'action des principes actifs et les met à l'abri d'une élimination rapide par simple frottement.

[0003] Le terme de "nanoparticules" englobe principalement deux systèmes différents : des "nanosphères" constituées d'une matrice polymérique poreuse dans laquelle le principe actif est absorbé et/ou adsorbé, ainsi que des "nanocapsules" ayant une structure de type noyau-enveloppe, c'est-à-dire une structure constituée d'un cœur lipidique formant ou contenant le principe actif, lequel cœur est encapsulé dans une enveloppe protectrice continue insoluble dans l'eau. La présente invention concerne uniquement ce deuxième type vésiculaire de nanoparticules, c'est-à-dire des nanocapsules à noyau lipidique entouré d'une membrane polymère.

[0004] La fabrication des nanocapsules a été décrite dans de nombreux documents. Elle se fait généralement soit par polymérisation interfaciale du ou des monomères formant le polymère de l'enveloppe (voir brevets BE-A-808 034, BE-A-839 748, BE-A-869 107, FR-A-2 504 408 et FR-A-2 515 960), soit par émulsion de deux phases dont l'une contient le polymère formant l'enveloppe sous forme dissoute dans un solvant organique (voir par exemple EP-A-0 274 961, EP-A-557 489, EP-A-0-447 318 et WO 93/25195).

[0005] Le procédé utilisé de préférence par la demanderesse (EP-A-0 274 961, EP-A-0-447 318) consiste

- 25 - à dissoudre dans un solvant organique approprié un polymère, une phase lipidique formant ou contenant un principe actif et éventuellement un agent d'enrobage,
- à préparer une solution aqueuse d'un agent tensioactif approprié,
- à verser la phase organique dans la phase aqueuse tout en agitant modérément celle-ci,
- puis à évaporer la phase organique et, éventuellement, une partie de la phase aqueuse, pour obtenir une suspension concentrée de nanocapsules.

[0006] Cette manière de procéder suppose donc que l'on dispose d'un solvant organique approprié, c'est-à-dire

- 35 - non toxique,
- miscible en toutes proportions avec l'eau,
- plus volatil que l'eau et
- qui doit en outre être capable de dissoudre à la fois le polymère formant l'enveloppe, la phase lipidique (principe actif lipophile et/ou phase huileuse) et, éventuellement, un agent tensioactif jouant le rôle d'agent d'enrobage des nanocapsules.

40 [0007] Un solvant remplissant toutes ces conditions n'existe pas toujours pour les polymères susceptibles d'être utilisés pour la préparation des nanocapsules. L'éventail des solvants appropriés disponibles limite donc le choix des polymères utilisables.

[0008] L'objectif ayant abouti à la présente invention était par conséquent de s'affranchir de la nécessité de trouver un solvant ou une combinaison de solvants appropriés à chaque polymère.

[0009] Cet objectif a été atteint grâce à la découverte surprenante que des nanocapsules ayant une enveloppe à base de polymères hydrodispersibles anioniques pouvaient être préparées selon un procédé utilisant non pas une *solution* du polymère *dans une phase organique* mais *une dispersion* d'un polymère anionique hydrodispersible *dans une phase aqueuse*.

[0010] Par polymère hydrodispersible, on entend selon la présente invention un polymère qui, lorsqu'il est dispersé dans l'eau, se met sous forme de petites particules ayant une taille moyenne comprise entre 10 et 300 nm et de préférence entre 10 et 100 nm.

[0011] Ces nouvelles nanocapsules et le nouveau procédé pour les préparer permettent de conserver les procédures et installations habituelles de préparation des nanoparticules tout en dispensant l'homme de métier de trouver un solvant organique approprié pour chaque polymère formant l'enveloppe.

[0012] Par ailleurs, le procédé d'encapsulation connu implique généralement le chauffage de la phase organique et/ou de la phase aqueuse à des températures comprises entre 35 et 70 °C. Un autre avantage important de la présente invention réside dans le fait que l'encapsulation selon le nouveau procédé peut se faire à température ambiante ce

qui est particulièrement intéressant pour limiter la décomposition, en cours d'encapsulation, de principes actifs sensibles à l'oxydation et à la chaleur, tels que le rétinol.

[0013] La présente invention a donc pour objet des nanocapsules constituées d'un cœur lipidique formant ou contenant un principe actif lipophile et d'une enveloppe polymérique continue insoluble dans l'eau comprenant au moins 5 polymère anionique hydrodispersible synthétique choisi parmi les polyesters, poly(ester amide), polyuréthannes et copolymères vinyliques, portant tous des fonctions acide carboxylique et/ou sulfonique, et/ou un polymère anionique hydrodispersible naturel choisi parmi la résine shellac, la gomme de sandaraque et les dammars.

[0014] L'invention a également pour objet un nouveau procédé de préparation des nanocapsules ci-dessus consistant à mélanger, sous agitation, une dispersion aqueuse d'un polymère anionique hydrodispersible, contenant un agent tensioactif à caractère hydrophile, avec une solution de la phase lipidique formant ou contenant le principe actif lipophile dans un solvant organique et à évaporer le solvant organique et éventuellement une partie de l'eau.

[0015] Elle a en outre pour objet une composition cosmétique et/ou dermatologique contenant, dans un support physiologiquement acceptable, des nanocapsules à base de polymères hydrodispersibles anioniques tels que définis ci-dessus.

[0016] D'autres objets apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivront.

[0017] Les polymères anioniques hydrodispersibles utilisés dans la préparation des nanocapsules de la présente invention peuvent être des polymères d'origine naturelle ou synthétique et peuvent être biodégradables ou non biodégradables selon l'application envisagée.

[0018] En effet, lorsqu'on recherche une libération immédiate ou progressive du principe actif dans l'épiderme, on choisira de préférence un polymère biodégradable. Par contre, dans des applications où l'on souhaite obtenir une action prolongée dans le temps, par exemple pour la protection de la peau par des filtres solaires, dans le cas de la coloration directe de la peau ou pour le traitement de la peau par des agents déodorants, humectants ou piégeurs de radicaux libres, il est préférable de choisir un polymère non-biodégradable qui s'éliminera entre autres par desquamation.

[0019] Les polymères anioniques hydrodispersibles synthétiques utilisables selon la présente invention englobent des polyesters, poly(ester amides), polyuréthannes et copolymères vinyliques portant tous des fonctions acide carboxylique et/ou sulfonique.

[0020] Les polyesters anioniques sont obtenus par polycondensation de diacides carboxyliques aliphatiques, cycloaliphatiques et/ou aromatiques et de diols ou polyols aliphatiques, cycloaliphatiques et/ou aromatiques, un certain nombre de ces diacides et diols portant en outre une fonction acide carboxylique ou acide sulfonique libre ou sous forme de sel.

[0021] Comme diacides carboxyliques, on peut citer l'acide succinique, l'acide glutarique, l'acide adipique, l'acide pimélique, l'acide subérique, l'acide sébacique, l'acide téraphthalique, l'acide isophthalique ou l'anhydride de celui-ci.

[0022] Comme diols aliphatiques, on peut citer l'éthylèneglycol, le diéthylèneglycol, le triéthylèneglycol et le tétraéthylèneglycol, le di(hydroxyméthyl)cyclohexane, le diméthylolpropane ou le 4,4'-(1-méthylpropylidène)-bisphénol.

[0023] Les monomères polyols sont par exemple le glycérol, le pentaérytritol, le sorbitol.

[0024] Les comonomères permettant d'introduire des groupements anioniques sont par exemple l'acide diméthylolpropionique, l'acide trimellitique ou l'anhydride mellitique, ou un composé diol ou diacide carboxylique portant en plus un groupe SO_3M où M représente un atome d'hydrogène ou un ion d'un métal alcalin, tel que le 1,5-dihydroxypentane-3-sulfonate de sodium ou le 1,3-dicarboxybenzène-5-sulfonate de sodium.

[0025] Les poly(ester amide) utilisables dans le procédé de l'invention ont une structure similaire à celle des polyesters décrits ci-dessus mais contiennent en plus des motifs dérivés d'une diamine telle que l'hexaméthylènediamine, la méta- ou para-phénylènediamine, ou d'un aminoalcool tel que la monoéthanolamine.

[0026] Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le polymère anionique hydrodispersible est choisi parmi les polyesters aromatiques, cycloaliphatiques et/ou aliphatiques portant des fonctions acide sulfonique, c'est-à-dire des copolyesters comportant au moins des motifs dérivés d'acide isophthalique, d'acide sulfo-aryldicarboxylique et de diéthylèneglycol. Parmi ceux-ci, on peut citer tout particulièrement les polyesters comprenant des motifs dérivés d'acide isophthalique, d'acide sulfo-isophthalique, de diéthylèneglycol et de 1,4-di(hydroxyméthyl)cyclohexane, tels que ceux commercialisés sous les dénominations AQ29, AQ38, AQ48 ULTRA, AQ 55S, AQ1350, AQ1045, AQ1950 et AQ14000 par la société EASTMAN CHEMICAL.

[0027] Ces polyesters peuvent aussi contenir des motifs dérivés d'éthylèneglycol, de triéthylèneglycol et/ou de tétraéthylèneglycol et d'acide téraphthalique comme ceux commercialisés sous les dénominations POLYCARE PS 20, POLYCARE PS30 et POLYCARE PS 32 par la société RHONE POULENC.

[0028] La proportion de motifs dérivés d'acide sulfoisophthalique est comprise entre 2 et 20 % en poids.

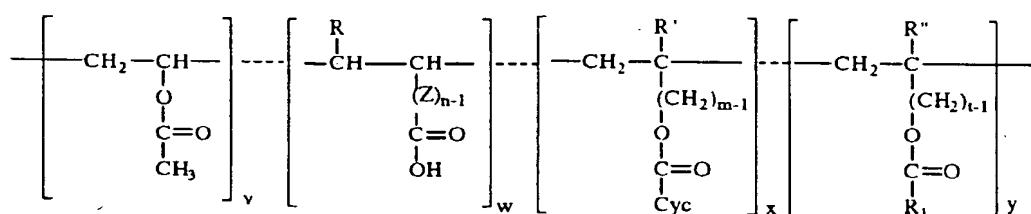
[0029] Les polyuréthannes utilisables en tant que polymères anioniques hydrodispersibles sont par exemple des copolymères polyuréthannes-poly(acide acrylique) ou les copolymères polyuréthane-polyester ou poly(ester uréthane) anioniques.

[0030] Les copolymères vinyliques utilisables en tant que polymères hydrodispersibles anioniques englobent no-

EP 1 025 901 A1

tamment des polymères filmogènes utilisés couramment pour la préparation de compositions cosmétiques parmi les-
quels on peut citer :

- 5 (i) les copolymères acétate de vinyle/acide crotonique polyéthoxylés tels que celui commercialisé sous la déno-
mination ARISTOFLEX A par la société HOECHST ;
- (ii) les copolymères acétate de vinyle/acide crotonique tels que celui commercialisé sous la dénomination LUVISET
10 CA66 par la société BASF ;
- (iii) les terpolymères acétate de vinyle/acide crotonique/néodécanoate de vinyle tels que celui commercialisé sous
la dénomination RÉSINE 28-29-30, par la société NATIONAL STARCH ;
- 15 (iv) les copolymères N-octylacrylamide/méthacrylate de méthyle/méthacrylate d'hydroxypropyle/acide acrylique/
méthacrylate de tert-butylaminoéthyle tels que celui commercialisé sous la dénomination de AMPHOMER par la
société NATIONAL STARCH.
- (v) les copolymères alternés méthylvinyléther/anhydride maléique monoestérifiés par le butanol, tels que celui
commercialisé sous la dénomination GANTREZ ES 425 par la société GAF ;
- 15 (vi) les terpolymères acide acrylique/acrylate d'éthyle/N-tert-butylacrylamide tels que celui commercialisé sous la
dénomination ULTRAHOLD 8 par la société BASF ;
- (vii) les polymères répondant à la formule générale suivante



dans laquelle

R, R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
m, n et t valent 1 ou 2,

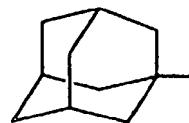
R₁ représente un radical alkyle en C₂₋₂₁, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé,

Z représente un radical divalent choisi parmi les résidus :

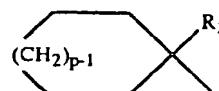
-CH₂- , -CH₂-O-CH₂- et CH₂-O-(CH₂)₂- ,

Cyc représente un radical choisi parmi :

(a) un radical de formule



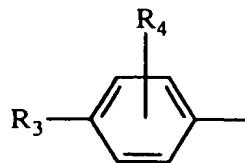
(b) un radical de formule



dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et p vaut 1 ou 2,

(c) un radical de formule

5

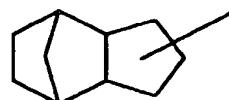


10

dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, éthyle, *tert*-butyle, éthoxy, butoxy ou dodécyloxy et R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁₋₄ ou un radical alcoxy en C₁₋₄, et

(d) un radical de formule

15



20

v est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 10 à 91 % en poids, de préférence de 36 à 84 % en poids du polymère total,

w est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 3 à 20 % en poids, de préférence de 6 à 12 % en poids du polymère total,

25

x est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 4 à 60 % en poids, de préférence de 6 à 40 % en poids du polymère total et

y est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 0 à 40 % en poids, de préférence de 4 à 30 % en poids du polymère total

30

la somme de v + w + x + y étant égale à 100 %.

[0031] Parmi ces polymères on peut citer notamment le copolymère acétate de vinyle/*tert*-butyl-4-benzoate de vinyle/ acide crotonique (65/25/10) neutralisé à 50 - 60 % par la lysine et le copolymère acétate de vinyle/ acide crotonique/ *tert*-butyl-4-benzoate de vinyle (65/10/25) neutralisé à 60 % par la lysine.

35

[0032] Comme polymères anioniques hydrodispersibles naturels susceptibles d'être utilisés selon la présente invention, on peut citer la résine shellac, la gomme de sandaraque et les dammars.

[0033] La résine shellac est une sécrétion animale, composée principalement de résine et de cire et est soluble dans certains solvants organiques. Elle doit être sous-neutralisée pour ne pas devenir soluble dans l'eau.

[0034] La gomme de sandaraque est une résine extraite de l'écorce d'arbres tels que le *thuya articulata* ou le *callitris verrucosa*. Elle est composée principalement d'acides tels que l'acide pimarique, l'acide callitrolique et l'acide sandaricinique. Elle est insoluble dans l'eau mais peut être solubilisée dans des solvants organiques tels que l'éthanol, l'acétone ou l'éther.

40

[0035] Les dammars sont des résines provenant d'arbres des genres Damara ou Shoréa et contiennent généralement 62,5 % de résènes (40 % de solubles et 22,5 % d'insolubles dans l'alcool) et 23 % d'acides.

45

[0036] La masse molaire moyenne en poids des polymères anioniques hydrodispersibles formant l'enveloppe des nanocapsules de la présente invention est généralement comprise entre 1000 et 5 000 000, de préférence entre 5000 et 500 000.

50

[0037] Les polymères hydrodispersibles anioniques décrits ci-dessus doivent être insolubles dans l'eau pour former efficacement une membrane continue insoluble. Or, la présence des charges anioniques, indispensable pour stabiliser la dispersion aqueuse des polymères, augmente leur polarité et favorise leur dissolution dans l'eau. Il est par conséquent indispensable de limiter le taux de charge des polymères.

[0038] Ce taux de charge limite supérieur qu'il convient de ne pas dépasser pour que le polymère reste insoluble dépend

- de la nature chimique du polymère, c'est-à-dire du caractère hydrophobe des motifs le composant,
- de la masse molaire du polymère, un polymère de faible masse molaire étant généralement plus soluble dans l'eau qu'un polymère de forte masse, ou encore
- de la nature de l'agent de neutralisation des fonctions acides.

[0039] Il est possible de modifier ce taux de charge en jouant sur la teneur en comonomères introduisant des fonctions acide carboxylique ou acide sulfonique ou sur le taux de neutralisation des groupements acide faible (groupements acide carboxylique).

5 [0040] La neutralisation partielle (sous-neutralisation) des fonctions d'acide faible, peut se faire par addition d'un agent monobasique non volatil, tel qu'une base minérale comme la soude ou la potasse, ou un aminoalcool pris dans le groupe constitué par l'amino-2-méthyl-2-propanol-1 (AMP), la triéthanolamine (TEA), la triisopropanolamine (TIPA), la monoéthanolamine, la diéthanolamine, la tri[(hydroxy-2)propyl-1]-amine, l'amino-2-méthyl-2-propanediol-1,3 (AMPD) et l'amino-2-hydroxyméthyl-2-propanediol-1,3.

10 [0041] On peut ainsi neutraliser environ 20 à 80 % des groupements ionisables pour stabiliser la dispersion aqueuse sans solubiliser le polymère.

15 [0042] L'utilisation des polymères anioniques hydrodispersibles précités pour l'encapsulation de principes actifs lipophiles a permis de mettre au point un nouveau procédé de préparation des nanocapsules. Ce nouveau procédé permet de s'affranchir de la nécessité de trouver un solvant approprié pour chaque polymère formant l'enveloppe des nanocapsules et peut en outre être réalisé à température ambiante ce qui le rend particulièrement approprié pour l'encapsulation de principes actifs lipophiles thermosensibles.

20 [0043] Le nouveau procédé de préparation de nanocapsules constituées d'un cœur lipidique formant ou contenant un principe actif et d'une enveloppe polymérique continue insoluble dans l'eau comprenant au moins un polymère anionique hydrodispersible, comprend les étapes suivantes consistant

- 20 (a) à dissoudre une phase lipidique formant ou contenant ledit principe actif lipophile et éventuellement un agent d'enrobage, dans un solvant organique approprié non toxique ayant un point d'ébullition inférieur à l'eau ;
- (b) à préparer une dispersion aqueuse d'un des polymères anioniques hydrodispersibles précités ;
- (c) à ajouter à la dispersion dudit polymère anionique dans l'eau obtenue dans l'étape (b) un agent tensioactif à caractère hydrophile non ionique, anionique ou cationique ;
- 25 (d) à réunir la phase organique de l'étape (a) et la phase aqueuse de l'étape (c) en maintenant une agitation modérée ; et
- (e) à évaporer la totalité de la phase organique et, éventuellement, une partie de la phase aqueuse,

30 de manière à obtenir une suspension concentrée de nanocapsules.

[0044] Le solvant organique utilisé dans l'étape (a) pour dissoudre le principe actif lipophile et la phase lipidique le contenant peut être n'importe quel solvant organique non toxique plus volatil que l'eau utilisé couramment dans le domaine cosmétique. On utilise de préférence les cétones inférieures, notamment l'acétone, les alcools inférieurs, par exemple l'éthanol ou l'isopropanol, ou encore le méthylal et l'acétate d'éthyle, ou des mélanges de ces solvants.

35 [0045] Le polymère anionique hydrodispersible est dispersé dans la phase aqueuse de l'étape (b) à une concentration comprise entre 0,01 et 15 % en poids.

[0046] L'agent tensioactif dissous, dans l'étape (c) du procédé, dans la dispersion aqueuse du polymère est indispensable à l'obtention de nanocapsules sphériques ayant une distribution des tailles appropriée. Il assure en effet la stabilité des nanocapsules dans l'émulsion résultant du versement de la phase organique dans la phase aqueuse et prévient leur coalescence.

40 [0047] On peut utiliser n'importe quel agent tensioactif à caractère hydrophile, qu'il soit non-ionique, anionique ou cationique. On peut citer à titre d'exemple le laurylsulfate de sodium, les composés d'ammonium quaternaire, les monoesters de sorbitanne polyoxyéthylénés ou non, les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène glycol, les condensats d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène comme le produit PLURONIC® F-68 vendu par la société BASF ou les phospholipides tels que la lécithine.

45 [0048] On utilisera de préférence un agent tensioactif non ionique.

[0049] La concentration de l'agent tensioactif est déterminante pour le procédé de l'invention car elle détermine, parmi d'autres facteurs, la taille des nanocapsules obtenues. Le rapport pondéral de l'agent tensioactif aux matériaux constitutifs des nanocapsules est avantageusement compris entre 0,01 et 0,5 et de préférence voisin de 0,2.

50 [0050] Les nanocapsules selon l'invention constituées d'une enveloppe comprenant au moins un polymère anionique hydrodispersible spécifique présentent généralement une excellente étanchéité vis-à-vis du principe actif. Elles ne nécessitent par conséquent pas la présence d'un enrobage lamellaire qui est souvent indispensable pour empêcher la migration du principe actif lipophile contenu dans les nanocapsules de l'art antérieur vers une autre phase lipidique de la composition dans laquelle elles sont incorporées.

55 [0051] Dans certains cas, il peut cependant être nécessaire ou souhaitable de pourvoir les nanocapsules obtenues selon le procédé de la présente invention d'un tel enrobage lamellaire. Il s'agit d'une structure organisée en un ou plusieurs feuillets(s) lipidique(s) constitué(s) chacun d'une bicouche de molécules amphiphiles semblable à celle des membranes biologiques.

[0052] Les agents d'enrobage sont des agents tensioactifs à caractère hydrophobe, solubles dans la phase organi-

que et qui sont capables, en présence d'eau, de former les doubles couches lipidiques décrites ci-dessus. Dans le procédé de la présente invention, cet'agent d'enrobage est dissous dans la phase organique contenant le polymère et la phase lipidique.

[0053] On peut citer à titre d'exemple de tels agents d'enrobage les phospholipides tels que la lécithine selon la demande EP-A-447 318, certains polycondensats d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène comme les produits vendus sous la dénomination PLURONIC® par la société BASF tels que PLURONIC L121 ou sous la dénomination SYNPERONIC® par la société ICI, ou certains agents tensioactifs siliconés, tels que ceux décrits dans les documents US-A-5 364 633 et US-A-5 411 744 et utilisés dans la demande de brevet FR-A-2 742 677 (EP-A-780 115), par exemple ceux vendus par la société DOW CORNING sous les dénominations DC 5329, DC 7439-146, DC 2-5695 et Q4-3667.

[0054] Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les nanocapsules sont exemptes d'un tel enrobage la-mellaire.

[0055] Les nanocapsules selon l'invention ont généralement une taille moyenne comprise entre 50 nm et 800 nm, de préférence entre 200 nm et 300 nm. La détermination de cette taille est réalisée par exemple à l'aide d'un granulomètre à laser (modèle Amtech BI 90 de la société Broohaven Instrument).

[0056] Elles peuvent contenir toutes sortes de principes actifs cosmétiques ou dermatologiques lipophiles.

[0057] On peut citer à titre d'exemple les agents émollients, les anti-inflammatoires, les anti-bactériens, les anti-fongiques, les anti-viraux, les anti-séborrhéiques, les anti-acnéiques, les kératolytiques, les antihistaminiques, les anesthésiques, les agents cicatrisants, les modificateurs de la pigmentation, les filtres solaires, les piégeurs de radicaux libres, les agents hydratants, les vitamines et d'autres composés lipophiles similaires.

[0058] Selon la présente invention, le principe actif encapsulé est de préférence un principe actif lipophile sensible aux conditions physico-chimiques environnantes telles que la température, le pH, la lumière ou la présence d'agents oxydants.

[0059] On peut citer à titre d'exemples de principes actifs lipophiles préférés les vitamines telles que la vitamine A (rétinol) ou des esters de celle-ci, la vitamine E ou des esters de celle-ci tels que l'acétate de tocophérol, la vitamine D ou des dérivés de celle-ci et la vitamine F ou des dérivés de celle-ci, les carotènes tels que le β-carotène ou des dérivés de ceux-ci tels que le lycopène, et l'acide salicylique ou ses dérivés, notamment ceux décrits dans les documents FR-A-2 581 542, EP-A-378 936 et EP-A-570230, en particulier les acides n-octanoyl-5-salicylique, n-décanoyl-5-salicylique, n-dodécanoyl-5-salicylique, n-octyl-5-salicylique, n-heptyloxy-5-salicylique et n-heptyloxy-4-salicylique.

[0060] On a obtenu d'excellents résultats notamment pour l'encapsulation du rétinol (vitamine A), molécule très sensible à l'oxydation à pH acide, ainsi que pour les esters en C₁₋₃₀, plus particulièrement en C₁₋₆, de celui-ci, tels que l'acétate de rétinol et le propionate de rétinol.

[0061] Les nanocapsules de la présente invention ayant une enveloppe insoluble à base d'eau moins un polymère anionique hydrodispersible peuvent, bien entendu, également être préparées selon le procédé de l'art antérieur décrit dans EP-A-0 274 961 et consistant

- 35 - à dissoudre le polymère anionique hydrodispersible, la phase lipidique formant ou contenant le principe actif lipophile et éventuellement un agent tensioactif jouant le rôle d'agent d'enrobage dans un solvant organique approprié, c'est-à-dire miscible avec l'eau, non toxique et plus volatil que l'eau,
- à préparer une solution d'un agent tensioactif approprié dans de l'eau,
- à verser la phase organique dans la phase aqueuse tout en agitant modérément celle-ci, ce qui aboutit à la formation spontanée d'une émulsion de nanocapsules,
- puis à évaporer la phase organique et, éventuellement, une partie de la phase aqueuse, pour obtenir une suspension concentrée de nanocapsules dans une phase aqueuse.

[0062] Les solvants organiques et agents tensioactifs hydrophiles et hydrophobes utilisés de préférence pour ce procédé d'encapsulation sont les mêmes que ceux décrits ci-dessus pour le nouveau procédé.

[0063] La fraction que représentent les nanocapsules dans les compositions cosmétiques et/ou dermatologiques de la présente invention est généralement comprise entre 0,1 et 30 % en poids et de préférence entre 0,5 et 15 % en poids, rapporté au poids total de la composition.

[0064] Les compositions peuvent contenir, en plus des nanocapsules et de la phase aqueuse, des adjuvants cosmétiques et/ou pharmaceutiques connus tels que des corps gras, de la vaseline, des agents régulateurs de pH, des conservateurs, des agents épaississants, des colorants ou des parfums.

[0065] Bien entendu, l'homme de métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés supplémentaires et leur quantité de manière à ce que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition cosmétique ou dermatologique conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

[0066] Les compositions selon l'invention peuvent se présenter par exemple sous forme de sérum, de lotion, de gel aqueux, hydroalcoolique ou huileux, d'émulsion eau-dans-huile ou huile-dans-eau ou encore sous forme de dispersions

aqueuses de vésicules lipidiques constituées de lipides ioniques ou non-ioniques ou d'un mélange de ceux-ci, lesquelles vésicules renferment ou non une phase huileuse.

[0067] Les exemples, donnés ci-après à titre purement illustratif et non limitatif, permettront de mieux comprendre l'invention.

5

Exemple 1

[0068] Dans un ballon de 1 litre en verre ambré, sous atmosphère inerte, on disperse 1,0 g d'un copolyester constitué de motifs dérivés d'isophthalate/sulfo-isophthalate de sodium/1,4-dihydroxyméthylcyclohexane/diéthylèneglycol (AQ 55S commercialisé par la société Eastman Chemical) dans 300 g d'eau distillée à une température de 65 - 70 °C, puis on refroidit à température ambiante.

[0069] On ajoute à cette dispersion aqueuse 0,5 g de Pluronic® F68 vendu par la société BASF qui est un agent tensioactif non ionique à base d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène.

[0070] D'autre part, dans un ballon ambré de 500 ml, on dissout 5 g de triglycérides d'acide caprylique et d'acide caprique contenant 10 % de rétinol dans 200 ml d'acétone à température ambiante.

[0071] On verse ensuite la phase acétonique dans la phase aqueuse en maintenant une agitation vigoureuse.

[0072] On évapore ensuite l'acétone et une partie de l'eau avec un évaporateur rotatif jusqu'à l'obtention de 100 ml de solution.

[0073] On obtient ainsi une suspension colloïdale à pH 7,2 de nanocapsules ayant un diamètre moyen de 270 nm.

20

Exemple 2

[0074] Dans un bêcher de 300 ml, on dissout 5 g de d'acétate de vitamine E dans 200 ml d'acétone.

[0075] Dans un second bêcher, on dissout 1 g d'un copolyester constitué de motifs dérivés de tétréphthalate/isophthalate/sulfo-isophthalate de sodium/éthylèneglycol ayant une masse molaire moyenne en poids de 60 000 (POLYCARE PS 32 de la société RHÔNE POULENC) dans 300 g d'eau distillée à une température de 65 - 70 °C, puis on refroidit à température ambiante.

[0076] On ajoute à cette dispersion aqueuse 0,5 g de Pluronic® F68 vendu par la société BASF qui est un agent tensioactif non ionique à base d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène.

[0077] On verse ensuite la phase acétonique dans la phase aqueuse en maintenant une agitation vigoureuse.

[0078] On évapore ensuite l'acétone et une partie de l'eau avec un évaporateur rotatif jusqu'à l'obtention de 100 ml de solution.

[0079] On obtient ainsi une suspension colloïdale à pH 6,7 de nanocapsules ayant un diamètre moyen de 240 nm.

35

Revendications

1. Nanocapsules constituées

40 - d'un cœur lipidique formant ou contenant un principe actif lipophile et
 - d'une enveloppe polymérique continue insoluble dans l'eau, caractérisées par le fait que ladite enveloppe polymérique comprend au moins un polymère anionique hydrodispersible synthétique choisi parmi les polyesters, poly(ester amides), polyuréthannes et copolymères vinyliques, portant tous des fonctions acide carboxylique et/ou sulfonique, et/ou un polymère anionique hydrodispersible naturel choisi parmi la résine shellac, la gomme de sandaraque et les dammars.

45 2. Nanocapsules selon la revendication 1, caractérisées par le fait que ledit polymère anionique hydrodispersible synthétique est un polyester aromatique, cycloaliphatique et/ou aliphatique portant des fonctions acide sulfonique.

50 3. Nanocapsules selon la revendication 2, caractérisées par le fait que ledit polymère anionique hydrodispersible synthétique est un copolyester constitué de motifs dérivés d'acide isophthalique, d'acide sulfo-isophthalique, de diéthylèneglycol et de 1,4-di(hydroxyméthyl)-cyclohexane.

55 4. Nanocapsules selon la revendication 2, caractérisées par le fait que ledit polymère anionique hydrodispersible synthétique est un copolyester constitué de motifs dérivés d'acide isophthalique, d'acide sulfo-isophthalique, d'éthylèneglycol et d'acide tétréphthalate.

5. Nanocapsules selon la revendication 3 ou 4, caractérisées par le fait que la proportion de motifs dérivés d'acide

sulfo-isophthalique est comprise entre 2 et 20 % en poids.

6. Nanocapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le polymère anionique hydrodispersible a une masse molaire moyenne en poids comprise entre 1000 et 5 000 000, de préférence entre 5000 et 500 000.
- 5 7. Nanocapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait qu'elles ont une taille moyenne comprise entre 50 et 800 nm, de préférence entre 200 et 300 nm.
- 10 8. Nanocapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le principe actif lipophile encapsulé est choisis parmi les agents émollients, les anti-inflammatoires, les anti-bactériens, les anti-fongiques, les anti-viraux, les anti-séborrhéiques, les anti-acnéiques, les kératolytiques, les anti-histaminiques, les anesthésiques, les agents cicatrisants, les modificateurs de la pigmentation, les filtres solaires, les piégeurs de radicaux libres, les agents hydratants et les vitamines.
- 15 9. Nanocapsules selon la revendication 8, caractérisées par le fait que le principe actif lipophile encapsulé est choisi parmi les principes actifs lipophiles sensibles aux conditions physico-chimiques environnantes telles que la température, le pH, la lumière ou la présence d'agents oxydants.
- 20 10. Nanocapsules selon la revendication 9, caractérisées par le fait que le principe actif lipophile est choisi parmi les vitamines telles que la vitamine A (rétinol), la vitamine E, la vitamine D et la vitamine F et les esters et dérivés de celles-ci, les carotènes tels que le β-carotène et les dérivés de ceux-ci tels que le lycopène, et l'acide salicylique et les dérivés de celui-ci, en particulier les acides n-octanoyl-5-salicylique, n-décanoyl-5-salicylique, n-dodécanoyl-5-salicylique, n-octyl-5-salicylique, n-heptyloxy-5-salicylique et n-heptyloxy-4-salicylique.
- 25 11. Nanocapsules selon la revendication 10, caractérisées par le fait que le principe actif lipophile est le rétinol ou un ester en C₁₋₃₀, plus particulièrement en C₁₋₆, de celui-ci, tel que l'acétate de rétinol ou le propionate de rétinol.
- 30 12. Composition cosmétique ou dermatologique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support physiologiquement acceptable, des nanocapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes.
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle comprend de 0,1 à 30 % en poids, de préférence de 0,5 à 15 % en poids, de nanocapsules, sur la base du poids total de la composition.
- 35 14. Procédé de préparation des nanocapsules définies dans les revendications 1 à 11, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes consistant
 - (a) à dissoudre une phase lipidique formant ou contenant ledit principe actif lipophile, et éventuellement un agent d'enrobage, dans un solvant organique approprié non toxique ayant un point d'ébullition inférieur à l'eau ;
 - 40 (b) à préparer une dispersion aqueuse d'un polymère anionique hydrodispersible décrit dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 ;
 - (c) à ajouter un agent tensioactif à caractère hydrophile à la dispersion dudit polymère anionique dans l'eau obtenue dans l'étape (b) ;
 - (d) à réunir la phase organique de l'étape (a) et la phase aqueuse de l'étape (c) en maintenant une agitation modérée ; et
 - 45 (e) à évaporer la totalité de la phase organique et, éventuellement, une partie de la phase aqueuse pour obtenir une suspension concentrée de nanocapsules.
- 50 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que la concentration en polymère anionique hydrodispersible dans la dispersion de l'étape (b) est comprise entre 0,01 et 15 % en poids.
16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, caractérisé par le fait que le solvant organique utilisé dans l'étape (a) est choisi parmi les cétones, notamment l'acétone, les alcools inférieurs tels que l'éthanol et l'isopropanol, l'acétate d'éthyle, le méthylal, et des mélanges de ceux-ci.
- 55 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé par le fait que l'agent tensioactif est un agent tensioactif à caractère hydrophile non ionique, anionique ou cationique, de préférence un agent tensioactif

EP 1 025 901 A1

non ionique.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé par le fait que le rapport pondéral dudit agent tensioactif hydrophile aux matériaux constitutifs des nanocapsules est compris entre 0,01 et 0,5 et de préférence voisin de 0,2.

5

19. Procédé de préparation des nanocapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, consistant

- 10
- à dissoudre un polymère, une phase lipidique formant ou contenant un principe actif lipophile et éventuellement un agent d'enrobage dans un solvant organique miscible à l'eau approprié,
 - à préparer une solution aqueuse d'un agent tensioactif approprié,
 - à verser la phase organique dans la phase aqueuse tout en agitant modérément celle-ci,
 - puis à évaporer la phase organique et, éventuellement, une partie de la phase aqueuse,

15 procédé de préparation caractérisé par le fait que le polymère utilisé dans la première étape est un polymère anionique hydrodispersible décrit dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

20



25

30

35

40



45

50

55

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 99 40 3271

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS									
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.)						
X	FR 2 681 248 A (OREAL) 19 mars 1993 (1993-03-19) * le document en entier *	1-19	B01J13/04 A61K7/00 A61K9/51						
D, X	EP 0 447 318 A (OREAL) 18 septembre 1991 (1991-09-18) * revendications 1-4 *	1,8,14							
X	EP 0 254 447 A (MINNESOTA MINING & MFG) 27 janvier 1988 (1988-01-27) * page 3, ligne 52 - ligne 56 *	1-10,14							
X	EP 0 274 961 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 20 juillet 1988 (1988-07-20) * le document en entier *	14							
A	US 3 947 571 A (MURPHY JOHN H ET AL) 30 mars 1976 (1976-03-30) * le document en entier *	1							
A	EP 0 676 451 A (OREAL) 11 octobre 1995 (1995-10-11) * colonne 4, ligne 44 - colonne 5, ligne 7; revendications; exemples 6,7 *	1,14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.)						
A	GB 1 243 454 A (GAUNT) 18 août 1971 (1971-08-18) * le document en entier *	1,14	B01J A61K						
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 34%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>6 juin 2000</td> <td>Couckuyt, P</td> </tr> </table> <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons B : membre de la même famille, document correspondant</p>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	6 juin 2000	Couckuyt, P
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	6 juin 2000	Couckuyt, P							

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.

EP 99 40 3271

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

06-06-2000

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2681248	A	19-03-1993	AT	143793 T	15-10-1996
			CA	2095617 A	14-03-1993
			DE	69214425 D	14-11-1996
			DE	69214425 T	20-02-1997
			EP	0557489 A	01-09-1993
			ES	2092699 T	01-12-1996
			WO	9305753 A	01-04-1993
			JP	6502874 T	31-03-1994
			US	5993831 A	30-11-1999
			US	5556617 A	17-09-1996
EP 0447318	A	18-09-1991	FR	2659554 A	20-09-1991
			AT	123219 T	15-06-1995
			CA	2038331 A, C	17-09-1991
			DE	69110070 D	06-07-1995
			DE	69110070 T	12-10-1995
			DK	447318 T	02-10-1995
			ES	2072563 T	16-07-1995
			JP	2676281 B	12-11-1997
			JP	5148129 A	15-06-1993
			ZA	9101933 A	24-12-1991
EP 0254447	A	27-01-1988	US	4976961 A	11-12-1990
			AU	594789 B	15-03-1990
			AU	7464487 A	21-01-1988
			BR	8703712 A	29-03-1988
			DE	3784803 A	22-04-1993
			DE	3784803 T	12-08-1993
			JP	63054310 A	08-03-1988
			KR	9609639 B	23-07-1996
			CA	1295253 A	04-02-1992
EP 0274961	A	20-07-1988	FR	2608942 A	01-07-1988
			AT	74025 T	15-04-1992
			CA	1293170 A	17-12-1991
			DE	3777793 A	30-04-1992
			GR	3004198 T	31-03-1993
			JP	1960935 C	10-08-1995
			JP	6093998 B	24-11-1994
			JP	63232840 A	28-09-1988
			US	5049322 A	17-09-1991
			US	5174930 A	29-12-1992
US 3947571	A	30-03-1976	AUCUN		
EP 0676451	A	11-10-1995	FR	2718455 A	13-10-1995

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 99 40 3271

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du. Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

06-06-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0676451 A		AT 148733 T CA 2145603 A DE 69500149 D DE 69500149 T ES 2100097 T JP 2664650 B JP 7291826 A US 5720943 A	15-02-1997 08-10-1995 20-03-1997 22-05-1997 01-06-1997 15-10-1997 07-11-1995 24-02-1998
GB 1243454 A	18-08-1971	AUCUN	

EPO FORM PR450

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)